

DE 19753463

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011847051 **Image available**

WPI Acc No: 1998-263961/199824

XRAM Acc No: C98-081973

Phenylazulene derivatives are inhibitors of cyclo-oxygenase-2 - useful for the treatment of inflammation, pain, fever, cancer and inflammation-associated disorders

Patent Assignee: KOTOBUKI SEIYAKU CO LTD (KOTO-N)

Inventor: TOMIYAMA A; TOMIYAMA T; UCHIBORI S; YOKOTA M

Number of Countries: 005 Number of Patents: 006

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2319772	A	19980603	GB 9725265	A	19971128	199824 B
DE 19753463	A1	19980604	DE 1053463	A	19971202	199828
JP 10158234	A	19980616	JP 96321894	A	19961202	199834
US 5843999	A	19981201	US 97982639	A	19971202	199904
GB 2319772	B	20001108	GB 9725265	A	19971128	200058
IT 1296569	B	19990714	IT 97MI2622	A	19971126	200167 N

Priority Applications (No Type Date): JP 96321894 A 19961202; IT 97MI2622 A 19971126

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

GB 2319772	A	37	C07C-317/14	
DE 19753463	A1		C07C-317/14	
JP 10158234	A	18	C07C-317/14	
US 5843999	A		A61K-031/235	
GB 2319772	B		C07C-317/14	
IT 1296569	B		A61K-000/00	

Abstract (Basic): GB 2319772 A

Phenylazulene derivatives of formula (I) and their salts are new.

R1 = H, lower alkoxy carbonyl, carboxy, carboxymethyl, halogen, lower alkyl, phenyl or lower alkanoyl; R2-R4 = H, lower alkyl, lower alkoxy or halogen; and X = lower alkyl or amino.

USE - (I) are inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) useful for the treatment of inflammation, pain and fever (claimed), cancer and inflammation-associated disorders. Daily dosage is 50 mg to 5 g (preferably 100-500 mg in 1-3 doses). Administration is oral, by injection or by external application.

ADVANTAGE - (I) are selective inhibitors of COX-2 and do not cause side-effects associated with non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) e.g. gastrointestinal irritation and suppression of renal function.

Dwg.0/0

Title Terms: PHENYL; AZULENE; DERIVATIVE; INHIBIT; CYCLO; OXYGENASE; USEFUL ; TREAT; INFLAMMATION; PAIN; FEVER; CANCER; INFLAMMATION; ASSOCIATE; DISORDER

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-031/235; C07C-317/14

International Patent Class (Additional): A61K-031/10; A61K-031/110; A61K-031/18; A61K-031/185; A61K-031/19; C07C-303/36; C07C-303/40;

C07C-311/16; C07C-311/29; C07C-315/00; C07C-315/02; C07C-315/04;
C07C-317/22; C07C-317/24; C07C-317/44; C07C-323/62

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-A08; B10-A10; B14-C01; B14-C03; B14-D05C;
B14-E05

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C316 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G017 G019 G033 G036 G112 G113
G650 H541 H542 H543 H600 H601 H602 H603 H608 H609 H641 H642 H643
H661 J011 J151 J171 J251 J581 K0 K353 K4 K442 M1 M113 M119 M210 M211
M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
M232 M233 M240 M262 M271 M272 M280 M281 M282 M283 M311 M320 M321
M342 M372 M391 M414 M510 M520 M532 M533 M541 M630 M640 M650 M710
M720 M903 M904 N104 N211 N333 N361 N421 P411 P420 P443 P616 P633
V811 9824-Q0201-N 9824-Q0201-P

02 G013 G033 G111 G650 H5 H594 H9 J0 J011 J2 J251 M1 M113 M210 M211
M271 M272 M281 M320 M414 M510 M520 M531 M541 M710 M903 M904
9824-Q0202-N

03 C316 G013 G036 G111 G650 H6 H603 H661 J0 J011 J2 J251 K0 K353 K4
K442 M1 M113 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223
M224 M225 M226 M231 M232 M233 M271 M272 M281 M320 M414 M510 M520
M531 M541 M710 M903 M904 9824-Q0203-N

04 C316 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G017 G019 G036 G112 G650 H541
H542 H543 H594 H600 H601 H602 H608 H609 H641 H642 H643 J0 J011 J2
J251 K353 M1 M113 M119 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M271 M272 M273 M281
M282 M283 M320 M414 M510 M520 M532 M541 M710 M720 M903 M904 N104
N212 N224 N242 N243 N309 N318 N322 N421 9824-Q0204-N 9824-Q0204-P

05 C316 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G017 G019 G036 G112 G650 H541
H542 H543 H600 H601 H602 H608 H609 H641 H642 H643 J0 J011 J2 J251 K0
K4 K442 M1 M113 M119 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M271 M272 M281 M282
M283 M320 M414 M510 M520 M532 M541 M710 M903 M904 9824-Q0205-N

Generic Compound Numbers: 9824-Q0201-N; 9824-Q0201-P; 9824-Q0202-N;
9824-Q0203-N; 9824-Q0204-N; 9824-Q0204-P; 9824-Q0205-N



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Offenlegungsschrift

DE 197 53 463 A 1

(21) Aktenzeichen: 197 53 463.5
 (22) Anmeldetag: 2. 12. 97
 (43) Offenlegungstag: 4. 6. 98

(51) Int. Cl. 6:

C 07 C 317/14
 C 07 C 317/22
 C 07 C 317/24
 C 07 C 317/44
 C 07 C 315/00
 C 07 C 311/16
 C 07 C 303/36
 // A61K 31/10, 31/18,
 C12N 9/99

DE 197 53 463 A 1

(30) Unionspriorität:

321894/96 02. 12. 96 JP

(71) Anmelder:

Kotobuki Seiyaku Co. Ltd., Nagano, JP

(74) Vertreter:

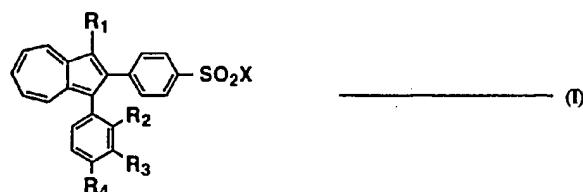
W. Kraus und Kollegen, 80539 München

(72) Erfinder:

Tomiyama, Tsuyoshi, Nagano, JP; Tomiyama, Akira, Nagano, JP; Yokota, Masayuki, Koushoku, Nagano, JP; Uchibori, Satoko, Nagano, JP

(54) 2-Phenylazulenderivate und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen

(57) Es werden neue Azulenderivate beschrieben, die durch die folgende Formel



dargestellt werden, worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Niedrigalkanoylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich zur Behandlung von Entzündungen.

DE 197 53 463 A 1

Beschreibung

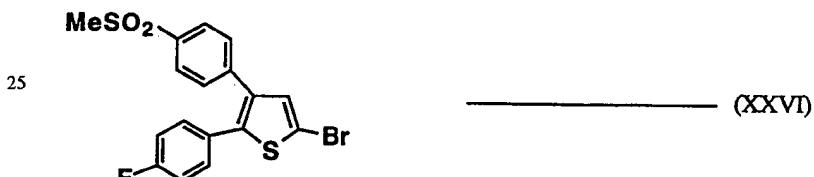
Die Erfindung betrifft neue Azulenderivate, die eine Cyclooxygenase-2-Inhibitorwirkung zeigen, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Verfahren zu ihrer Herstellung. Sie betrifft weiter Arzneimittelzusammensetzungen, die diese 5 Azulenderivate oder ihre Salze enthalten.

Eine Entzündung ist ein Prozeß von Störungen, charakterisiert durch Hitzewallungen, Fieber, Schwellen und Schmerz. Arthritis ist die am häufigsten auftretende Entzündungsstörung und die ernsthafte Krankheit. Die Entzündung umfaßt ebenfalls Wund- und Infektionskrankheiten.

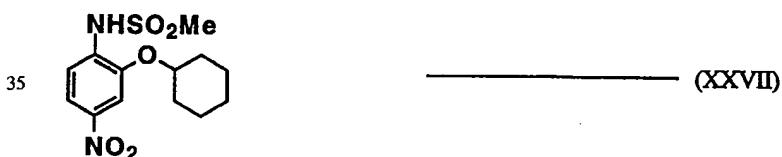
Nichtsteroide antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs), wie beispielsweise Aspirin und Indometacin, werden 10 vielfach für die Behandlung von Entzündungen verwendet. Die therapeutische Wirkung von NSAIDs steht im Zusammenhang mit ihrer Kapazität, die Bildung von Prostaglandinen (Pgs) über den Cyclooxygenase-(COX)-Weg zu inhibieren. Jedoch ergeben die häufigsten NSAIDs Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Reizung und eine Unterdrückung der Nierenfunktion durch die Inhibition von COX-Enzym, wodurch ihr therapeutisches Potential begrenzt wird.

Kürzlich wurden zwei unterscheidbare Formen von COX-Enzym erkannt, ein konstitutives COX-1-Enzym und eine 15 induzierbare Form des Enzyms, jetzt allgemein als COX-2 bekannt. Das COX-1-Enzym wird in normalen Geweben exprimiert, während das COX-2-Enzym hauptsächlich in den entzündeten Geweben lokalisiert ist. Es scheint daher vernünftig, daß ein selektiver COX-2-Inhibitor die PG-Bildung an der Stelle der Entzündung ohne die mit NSAID assoziierten Nebenwirkungen blockieren könnte (Meneki to Ensho, 3 (1995). Nature 367, 215 (1994). Drug News and Perspectives, 8, 501, 1994).

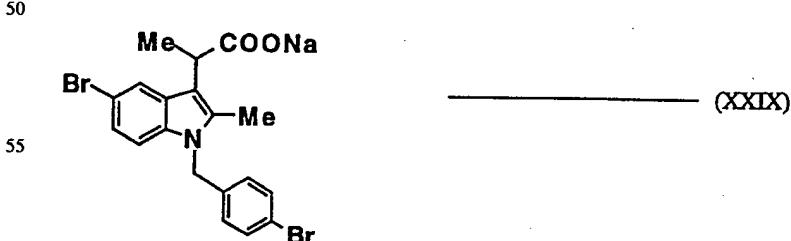
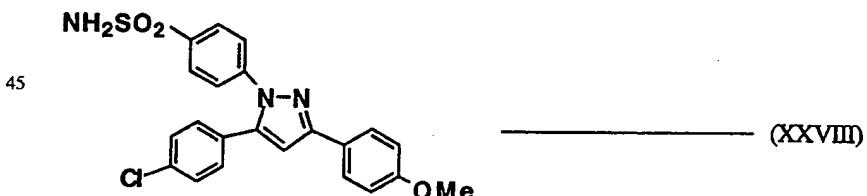
20 Bedingt durch die Neuheit dieses Weges enthält die Literatur Beispiele von selektiven oder spezifischen COX-2-Inhibitoren. Gans et al. beschreiben Thiophenderivate der Formel (XXVI) (J. Pat. Nr. 58-159489).



30 Ähnlich beschreiben Futaki et al. das Methansulfonamidderivat der Formel (XXVII) (J. Pat. Nr. 2-300122).



40 Weiterhin haben zwei Gruppen berichtet, daß Verbindungen der Formel (XXVIII) und (XXIX) selektive COX-2-Inhibitoren sind (WO. Pat. Nr. 9515318 und US-Patent Nr. 5 510 368)

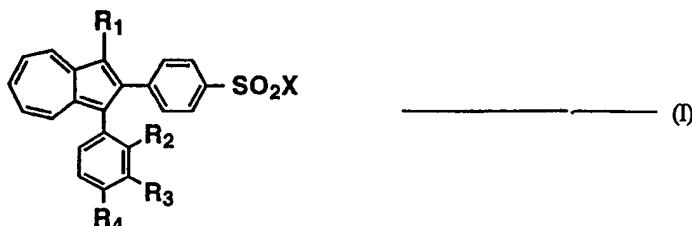


60 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit antiinflammatorischer Aktivität über die Inhibition von COX-2 zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß sollen ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, die als antiinflammatorische Mittel nützlich sind, zur Verfügung gestellt werden. Weiterhin sollen neue Azulenderivate und ein Verfahren zur ihrer Herstellung zur Verfügung gestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind eine Reihe neuer Azulenderivate, die antiinflammatorische Mittel sind. Die Verbindungen der Formel (I) sind selektive COX-2-Inhibitoren und nützlich als antiinflammatorische Mittel mit dem zusätzlichen Vorteil, daß sie signifikant weniger schädliche Nebenwirkungen haben. Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Behandlung von Entzündungen in einem Patienten und zur Behandlung anderer mit der Entzündung assoziierter Störungen als Analgetika bei der Behandlung von Schmerz und Kopfschmerzen sowie als antipyretisches Mittel für die Behandlung

von Fieber nützlich.

Gegenstand der Erfindung sind neue Azulenderivate der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Niedrigalkanoylgruppe bedeutet, R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, und die Salze, die zur medizinischen Behandlung verwendet werden können. Der Ausdruck "Niedrig" bedeutet geradkettige oder verzweigte C_1-C_5 -Gruppen.

Eine Klasse von Verbindungen von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der Formel (I), worin R_1 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Butylgruppe, Pentylgruppe, Phenylgruppe, ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom, eine Acetylgruppe, Propionylgruppe, Butyroylgruppe, Pentyloxygruppe, Methoxycarbonylgruppe, Ethoxycarbonylgruppe, Propyloxy carbonylgruppe, Butoxycarbonylgruppe, Pentyloxycarbonylgruppe und Carboxygruppe bedeutet, worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Butylgruppe, Pentylgruppe, Methoxygruppe, Ethoxygruppe, Propyloxygruppe, Butoxygruppe, Pentyloxygruppe, ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom bedeuten, worin X eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Butylgruppe, Pentylgruppe und Aminogruppe bedeutet, oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Einige Verbindungen, die unter die allgemeine Formel (I) fallen, sind die folgenden:

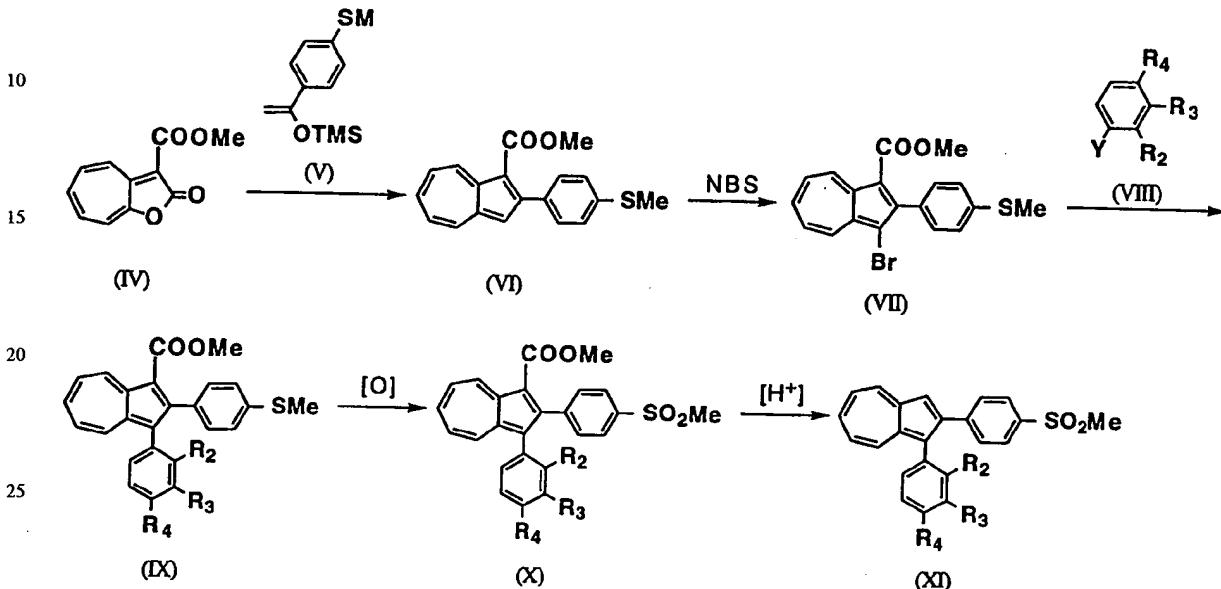
- [1] 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen.
- [2] 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [3] 1-(3-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [4] 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [5] 1-(3-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [6] 1-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [7] 1-(3-Methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [8] 1-(4-Methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [9] 1-(3-Methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [10] 1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [11] 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [12] 1-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [13] 1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [14] 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [15] Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat.
- [16] 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carbonsäure.
- [17] 3-(3-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [18] 3-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [19] 3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [20] 3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [21] 1-Fluor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [22] 1-Chlor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [23] 1-Brom-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [24] 1-Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [25] 1,3-Diphenyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [26] 1-Acetyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [27] 4-(1-Phenylazulen-2-yl)phenylsulfonamid.
- [28] 4-[1-(3-Chlorphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [29] 4-[1-(3-Fluorphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [30] 4-[1-(3-Methylphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [31] 4-[1-(3-Methoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [32] 4-[1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [33] 4-[1-(3-Chlor-4-methylphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [34] 4-[1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [35] 4-[1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [36] 2-(4-Aminosulfonylphenyl)-3-(3-chlor-4-methoxyphenylazulen-1-carbonsäure.
- [37] [2-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-yl]essigsäure.
- [38] 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [39] 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.

Die oben mit 1 bis 39 nummerierten Verbindungen werden im folgenden als Verbindung 1, Verbindung 2, ---, bzw. Verbindung 39 bezeichnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den folgenden Verfahrensschemata 1 bis 6 hergestellt werden.

5

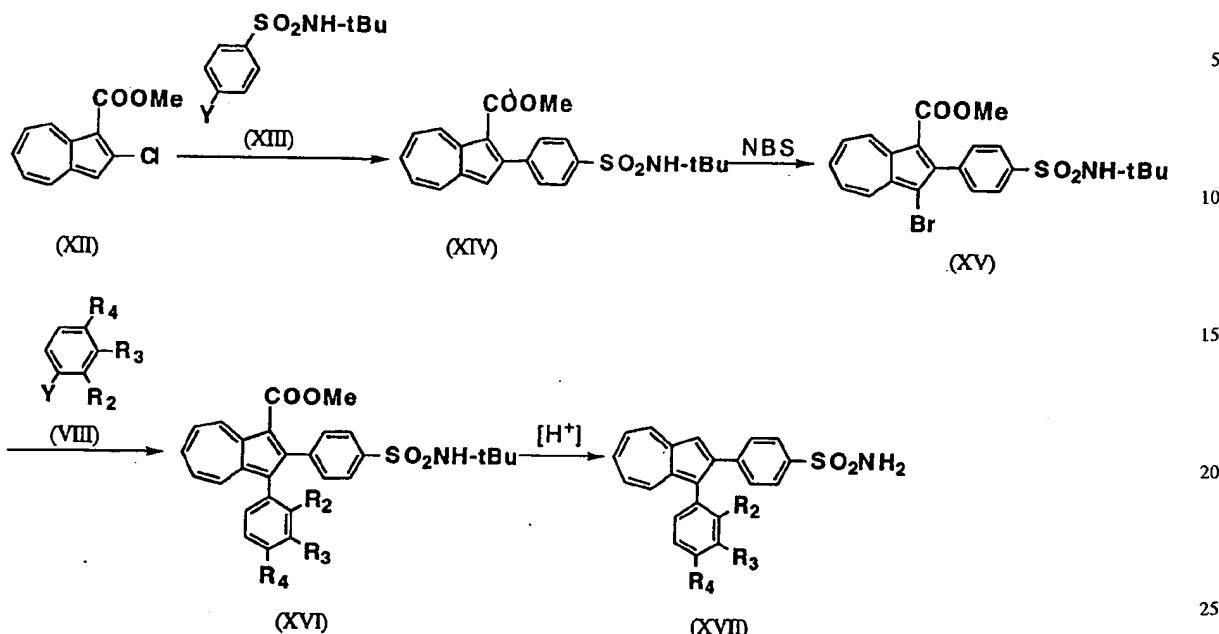
[Schema 1]



(womit R₂, R₃ und R₄ die oben gegebenen Bedeutungen besitzen; Y B(OH)₂ oder SnMe₃ bedeutet, TMS Trimethylsilyl bedeutet).

In dem Schema 1 ist die Herstellung von 2-(4-Methylsulfonylphenyl)azulenderivaten dargestellt. Die Verbindung (IV), die das Ausgangsmaterial (IV) in dieser Sequenz ist, wird gemäß den Verfahren, wie sie in der Literatur beschrieben werden (Tetrahedron, 27, 6023, 1971), hergestellt. Bei der Stufe 1 wird die Verbindung (IV) in die Verbindung (VI) durch Reaktion mit einem Silylenolether (V) umgewandelt. Der Silylenolether (V) wird gemäß den Verfahren hergestellt, wie sie in der Literatur beschrieben sind (Journal of medicinal chemistry, 39, 253, 1996). Die bevorzugte Reaktionstemperatur für diese Stufe liegt im Bereich von etwa 160°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Bei der Stufe 2 wird die Verbindung (VI) unter Verwendung von N-Bromsuccinimid (NBS) oder Brom unter Bildung der Verbindung (VII) bromiert. Diese Reaktion erfolgt in Anwesenheit eines Radikalinitiators, wie α,α' -Azobis(isobutyronitril) und Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff als Reaktionslösungsmittel bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Bei der Stufe 3 wird die Verbindung (VII) mit einer Verbindung (VIII) gekuppelt, wobei die Verbindung (IX) erhalten wird. Wenn Y B(OH)₂ in der Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Synthetic communications, 11, 513, 1981) hergestellt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Die Reaktion wird in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplungsreaktion umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen erfolgt die Reaktion im Bereich von 80°C bis zu 120°C. Alternativ kann die Verbindung (IX) unter Verwendung eines Zinnreagens anstelle von Borsäure erhalten werden. Wenn Y SnMe₃ in der Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Angewandte Chemie, internationale Ausgabe auf Englisch, 25, 508, 1986) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis-(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion im Bereich von 80°C bis zu 120°C durchgeführt. Bei der Stufe 4 wird die Verbindung (IX) zur Verbindung (X) in Reaktionslösungsmittern, wie Methanol, Ethanol, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Wasser, oxidiert. Wasserstoffperoxid, m-Chlorperbenzoësäure, Oxon und Natriumperiodat sind für die Oxidation geeignet, und die Reaktion wird bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 5 wird die Verbindung (X) mit Säuren, wie Schwefelsäuren, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Phosphorsäure und Apfelsäure behandelt, wobei die Verbindung (XI) erhalten wird. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel umfassen Benzol und Toluol, und die Reaktion wird in einem Bereich von 70°C bis zu 110°C durchgeführt.

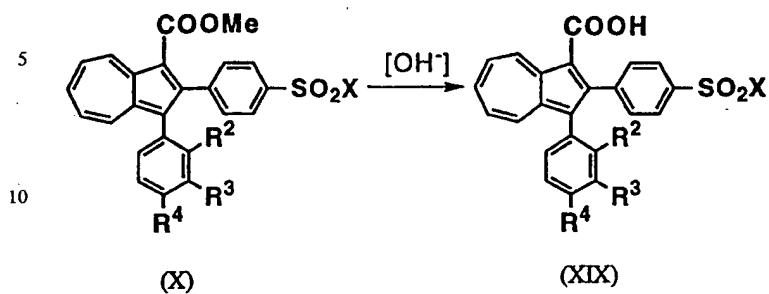
[Schema 2]



(worin R_2 , R_3 , R_4 und Y die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In dem Schema 2 ist die Herstellung der Sulfonamidderivate dargestellt. Die Verbindung (XIII) wird gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (*Journal of organic chemistry*, 40, 1689, 1975) synthetisiert. Bei der Stufe 1 wird die Verbindung (XII) mit der Verbindung (XIII), wobei die Verbindung (XIV) erhalten wird, gekuppelt. Wenn $Y B(OH)_2$ in der Formel (XIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren durchgeführt (*Synthetic communications*, 11, 513, 1981). Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysator verwendet werden. Die Reaktion wird in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin, durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmitte für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Alternativ kann die Verbindung (XIV) unter Verwendung des Zinnreagenses anstelle der Borsäure erhalten werden. Wenn $Y SnMe_3$ in der Formel (XIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (*Angewandte Chemie, internationale Ausgabe auf Englisch*, 25, 508, 1986) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Bevorzugte Reaktionslösungsmitte für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird diese Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 2 ergibt die Bromierung der Verbindung (XIV) unter Verwendung von N-Bromsuccinimid oder Brom die Verbindung (XV). Diese Reaktion wird in Anwesenheit von Radikalinitiatoren, wie α,α' -Azobis(isobutyronitril) und Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff als Reaktionslösungsmitte, bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 3 wird die Verbindung (XV) mit der Verbindung (VIII) gekoppelt, wobei die Verbindung (XVI) erhalten wird. Falls $Y B(OH)_2$ in Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den beschriebenen Verfahren (*Synthetic communications*, 11, 513, 1981) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Diese Reaktion wird in Anwesenheit von Basen, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin, durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmitte für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethyl-formamid und Wasser. Im allgemeinen wird diese Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Alternativ kann die Verbindung (XVI) unter Verwendung eines Zinnreagenses anstelle von Borsäure erhalten werden. Falls $Y SnMe_3$ in der Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (*Angewandte Chemie, internationale Ausgabe auf Englisch*, 25, 508, 1986) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Bevorzugte Reaktionslösungsmitte für die Verwendung bei dieser Kupplungsreaktion umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 4 erfolgt eine Entmethoxycarbonylierung der Verbindung (XVI) bei sauren Bedingungen und findet gleichzeitig mit der Schutzgruppenabspaltung der t-Butylgruppe statt, wobei die Verbindung (XVII) gebildet wird. Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure und Phosphorsäure sind als Säuren geeignet, und die Reaktion wird in Reaktionslösungsmitten, wie Benzol oder Toluol, bei Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

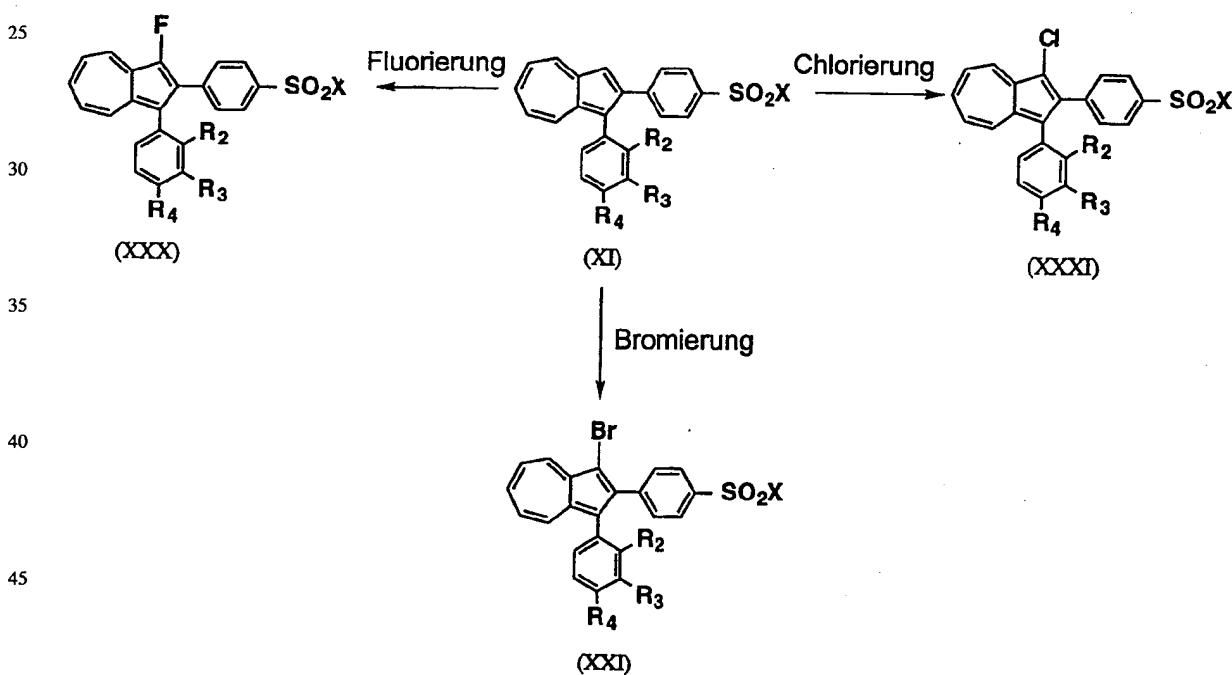
[Schema 3]



(worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In Schema 3 ist die Herstellung von Carbonsäurederivaten dargestellt. Die Verbindung (X), die gemäß dem Schema 1 synthetisiert wird, wird unter basischen Bedingungen, wobei die Verbindung (XIX) gebildet wird, hydrolysiert. Die wässrigen Lösungen aus Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid können für die Hydrolyse verwendet werden, und diese Reaktion wird in Reaktionslösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

[Schema 4]



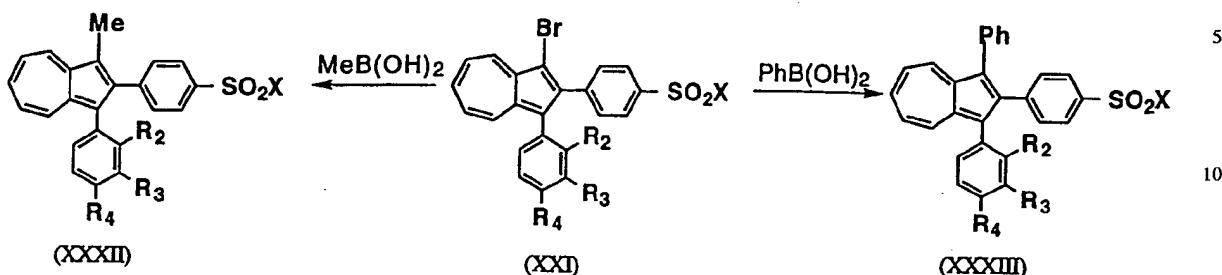
(worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In Schema 4 wird die Herstellung von 1-halogenierten Azulenderivaten dargestellt. Die Fluorierung einer Verbindung (XI), die gemäß Schema 1 synthetisiert wird, ergibt die Verbindung (XXX). 1-Fluorpyridiniumtriflat ist als Fluorierungsmittel geeignet, und die Reaktion wird in 1,2-Dichlorethan als Reaktionslösungsmittel bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Verbindungen (XXXI) und (XXI) werden durch Halogenierung der Verbindung (XI) mit N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid oder Brom hergestellt. Die Reaktion wird in Anwesenheit eines Radikalinitiators, wie α,α' -Azobis(isobutyronitril) und Benzoylperoxid, in Tetrachlorkohlenstoff als Reaktionslösungsmittel unter Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

60

65

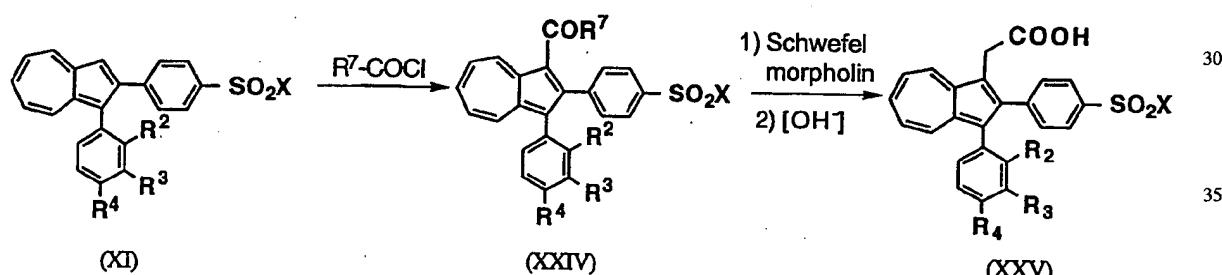
[Schema 5]



(worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In Schema 5 wird die Herstellung von 1-Alkyl- und 1-Phenylazulenderivaten dargestellt. Die Reaktion der Verbindung (XXI) mit Methylborsäure oder Phenylborsäure ergibt die Verbindungen (XXXII) oder (XXXIII). Die Reaktion wird unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Synthetic communications, 11, 513, 1981) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Diese Reaktion wird in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin, durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmitte für die Verwendung bei dieser Kupplungsreaktion umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

[Schema 6]



(worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen und R_7 eine Methylgruppe bedeutet).

In Schema 6 ist die Herstellung von 1-Acylazulen- und Azulen-1-essigsäurerederivaten dargestellt. Bei der Stufe 1 wird die Verbindung (XI), die gemäß Schema 1 synthetisiert wird, nach einer Friedel-Crafts-Reaktion unter Bildung der Verbindung (XXIV) acyliert. Das Säurechlorid kann als Acylierungsmittel verwendet werden, und diese Reaktion wird in Anwesenheit von Lewis-Säuren, wie Aluminiumchlorid, Titanetrachlorid, Zinntrachlorid oder Bortrifluorid, in Reaktionslösungsmittern, wie Dichlormethan, 1,1,2,2-Tetrachlorehthan, Carbondisulfid und Nitrobenzol bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 2 ergibt eine Willgerodt-Kindler-Reaktion der Verbindung (XXIV) die Verbindung (XXV). Die Wilgerodt-Kindler-Reaktion wird unter Verwendung von Schwefel in Anwesenheit von sekundären Aminen, wie Dimethylamin, Morpholin oder Piperidin, durchgeführt. Die erhaltenen Thioamidderivate werden unter sauren oder basischen Bedingungen unter Bildung der Verbindung (XXV) hydrolysiert. Die wäßrigen Lösungen von Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Lithiumhydroxid sind für die Hydrolyse geeignet, und die Reaktion wird in Reaktionslösungsmittern, wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran und Dioxan, bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die Reaktionsprodukte werden als freie Säuren oder als pharmazeutische annehmbare Säureadditionsalze unter Verwendung einer Extraktion, Konzentration, Verdampfung, Kristallisation, Filtration, Umkristallisation, Chromatographie usw. gereinigt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmittel (Verdünnungsmittel: lösliche Stärke, Lactose, Saccharose, Calciumcarbonat, Calciumphosphat; Bindemittel: lösliche Stärke, Akazia, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, kristalline Cellulose, Alginsäure, Gelatine, Polyvinylpyridon, Schmiermittel, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Talk; Zerfallsmittel: Carboxymethylcellulose, Talk; pharmazeutische Lösungsmittel: Salzlösung) verabreicht werden. Sie können mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Pulvern, Granulaten, Lutschtabletten bzw. Buccalkaliblättern, Kapseln, äußeren Anwendungen und Injektionen kombiniert werden.

Sie können oral verabreicht werden. Die verabreichte Dosis wird natürlich variieren, abhängig von bekannten Faktoren, wie den pharmakodynamischen Eigenschaften des besonderen Reagens, und seine Art und dem Verabreichungsweg, dem Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, der Natur und dem Ausmaß der Symptome, der Art einer gleichzeitigen Behandlung, der Behandlungsfrequenz und der gewünschten Wirkung. Üblicherweise wird die tägliche Dosis des aktiven Bestandteils etwa 50 mg bis 5 g betragen. Bevorzugt werden 100 mg bis 500 mg pro Tag in unterteilten Dosiseinheiten 1- bis 3mal täglich verabreicht. Beispiele für eine Dosiseinheit sind 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg,

500 mg und 1 g.

PHARMAKOLOGISCHER VERSUCH

5 Ein pharmakologischer Versuch wurde wie folgt durchgeführt. Die Inhibitoraktivität der Verbindungen auf COX-1 und COX-2 wurden gemäß dem Verfahren von Needleman (J. Biol. Chem., 254, 9772, 1979) analysiert. Eine Einheit von COX-1 oder COX-2-Enzym, suspendiert mit Tris-HCl-Puffer (PH 8,0, 500 µl), enthaltend 1 µM Hämatin als Cofaktor, wurden mit der Verbindung und 1 mM Arachidonsäure bei 37°C während 10 Minuten inkubiert. Die Reaktion wurde mit 50 mM Indometacin (50 µl) beendet, und die Mengen an PGE₂ in dem Reaktionsgemisch wurden unter Verwendung
10 eines PGE₂-ELISA-Systems analysiert. IC₅₀ (die Konzentrationen, bei denen die PGE₂-Produktion um 50% inhibiert war) wurden berechnet und sind in Tabelle 1 angegeben.

[Tabelle 1]

15

	Verbindung	COX-1 IC ₅₀ (µM)	COX-2 IC ₅₀ (µM)
20	1	>10	0,76
25	2	>10	6,9
30	3	>10	0,0093
35	4	>10	0,030
40	5	>10	>10
45	6	>10	1,2
50	7	>10	0,048
55	8	>10	7,4
60	9	>10	4,8
65	10	>10	3,7
70	11	>10	0,083
75	12	>10	0,0049
80	13	>10	0,019
85	14	>10	0,0084
90	21	>10	7,9
95	27	>10	0,0086
100	28	7,6	2,6
105	29	4,7	0,77
110	30	4,3	0,50
115	31	>10	2,5
120	32	>10	0,012
125	33	4,1	0,0026
130	34	0,96	0,0034
135	35	6,7	0,022
140	38	>10	0,064
145	39	>10	0,29

60

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der antiinflammatorischen pharmazeutischen Mittel und betrifft insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), Zubereitungen und Verfahren zur Behandlung von Entzündungen und Entzündungs-assoziierten Störungen. Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) ist nützlich zur Behandlung von Entzündungen, ohne Nebenwirkungen, die mit NSAIDs assoziiert sind, wie gastrointestinale Reizung und Unterdrückung der Nierenfunktion.

65 Die enzymatische Aktivität von COX umfaßt die Bis-Oxygenierung von Arachidonsäure zu PGG₂, welches weiter zu PGH₂ in einer Peroxidasereaktion durch das gleiche Protein reduziert wird. NSAIDs verhindern die Produktion von PGs durch Inhibition des Enzyms COX. Kürzlich wurden zwei unterschiedliche Formen von COX-Enzyme unterschieden,

ein konstitutives COX-1-Enzym und eine induzierbare Form des Enzyms, heute allgemein als COX-2 bekannt. Das COX-1-Enzym wird in normalen Geweben exprimiert und ist physiologisch wichtig für gastrointestinale und Nierenfunktionen, während die zuvor nichtidentifizierte COX-2-Isoform hauptsächlich in entzündeten Geweben lokalisiert ist. Es scheint sinnvoll, daß ein selektiver COX-2-Inhibitor die PG-Bildung an der Stelle der Entzündung blockieren könnte, ohne daß die günstigen PGs in normalen Geweben, wie im Magen und der Niere, angegriffen werden. Andererseits erwartet man, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen für die Krebstherapie nützlich sind. Beispielsweise wird angenommen, daß diese Verbindungen, wie andere Inhibitoren der PG-Biosynthese, die Metastasen von bösartigen oder teilweise transformierten Colon-Polyphenen inhibieren (Acta histochemica, Ergänzungsband, 29, 195, 1990). Weiterhin reduzieren COX-2-Inhibitoren die Gefahren von Colon-Karzinomen, und es wird berichtet, daß COX-2 stark bei der Apoptose exprimiert wird. Aus diesen Ergebnissen wird angenommen, daß COX-2-Inhibitoren für die Krebs- und Apoptose-Therapie verwendet werden können (Cell, 83, 345, 1995).

5

10

BEZUGSBEISPIEL

Beispiel 1

15

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen

(Verbindung 1)

20

Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,13 g) wurde mit 100%iger Phosphorsäure (5,0 ml) behandelt. Nach dem Röhren während 10 min bei 120°C wurde das Reaktionsgemisch in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/Et₂O, 50 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,10 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 139–140°C.
¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,07 (3H, s), 7,15 (1H, t), 7,21 (1H, t), 7,31 (2H, d), 7,38–7,45 (3H, m), 7,57–7,62 (4H, s+m), 7,84 (2H, d), 8,28 (1H, d), 9,39 (1H, d).

25

Beispiele 2 bis 15

30

Die angegebenen Verbindungen 2 bis 14 und 38 in Tabelle 2 wurden gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 16

35

Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (Verbindung 15)

(a) Methyl-2-(4-methylthiophenyl)azulen-1-carboxylat:
 3-Methoxycarbonyl-2H-cyclohepta[b]furan-2-on (2,00 g) und 1-(4-Methylthiophenyl)-1-trimethylsilyloxyethylen (9,30 g) wurden bei 190°C 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 10%ige wäßrige HCl gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser, gesättigter wäßriger NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (EtOAc/n-Hexan, 1 : 10) gereinigt, wobei die Titelverbindung (2,70 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 101–102°C.

40

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,55 (3H, s), 3,81 (3H, s), 7,31–7,34 (4H, m), 7,42 (1H, t), 7,50–7,55 (2H, m), 7,52 (2H, d), 7,73 (1H, t), 8,38 (1H, d), 9,37 (1H, d).

45

(b) Methyl-3-brom-2-(4-methylthiophenyl)azulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (2,00 g) in CCl₄ (20,0 ml) wurden N-Bromsuccinimid (1,26 g) und α,α'-Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde am Rückfluß 1 h erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/Et₂O, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (2,40 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde, Fp. 98–100°C.

50

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,56 (3H, s), 3,71 (3H, s), 7,33–7,40 (4H, m), 7,57 (1H, t), 7,59 (1H, t), 7,83 (1H, t), 8,60 (1H, d), 9,46 (1H, d).

45

(c) Methyl-2-(4-methylthiophenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-3-brom-2-(4-methylthiophenyl)azulen-1-carboxylat (0,50 g) in Toluol (20,0 ml) wurden Phenylborsäure (0,38 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,08 g) und 2M wäßrige Na₂CO₃ (2,6 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde am Rückfluß 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,49 g) in violetten Kristallen erhalten wurde, Fp. 115–116°C.

55

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,48 (3H, s), 3,66 (3H, s), 7,10–7,38 (7H, m), 7,39 (2H, d), 7,58 (1H, t), 7,80 (2H, d), 8,36 (1H, d), 9,47 (1H, d).

60

(d) Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-2-(4-methylthiophenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,60 g) in MeOH (10,0 ml) wurde eine Lösung aus Oxon (1,90 g) in Wasser (10,0 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromo-

65

DE 197 53 463 A 1

matographie ($\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,54 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 69–70°C.

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 3,07$ (3H, s), 3,73 (3H, s), 7,11–7,36 (7H, m), 7,41 (2H, d), 7,60 (1H, t), 7,83 (2H, d), 8,41 (1H, d), 9,56 (1H, d).

5

Beispiel 17

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carbonsäure (Verbindung 16)

10 Zu einer Lösung aus Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,26 g) in MeOH (10,0 ml) wurde 10%ige wäßrige NaOH (2,0 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde am Rückfluß 6 h erhitzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde die wäßrige Schicht mit Et_2O gewaschen. Der PH der Lösung wurde mit 10%iger wäßriger HCl auf 2,0 eingestellt, und dann wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 30 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,20 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 168–169°C.

15 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 3,23$ (3H, s), 7,17 (2H, d), 7,30–7,37 (3H, m), 7,45 (2H, d), 7,58 (1H, t), 7,71 (1H, t), 7,80 (2H, d), 7,98 (1H, t), 8,33 (1H, d), 9,55 (1H, d), 12,35 (1H, bs).

20

Beispiele 18 bis 22

Die angegebenen Verbindungen 17 bis 20 und 36 in Tabelle 2 wurden gemäß dem Verfahren von Beispiel 17 hergestellt.

25

Beispiel 23

1-Fluor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 21)

Zu einer Lösung von 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,20 g) in 1,2-Dichlorethan (20,0 ml) wurden 1-Fluorpyridiniumtriflat (0,28 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 30 min am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten CHCl_3 -Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,10 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 120–122°C.

35 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 3,08$ (3H, s), 7,01 (2H, t), 7,06 (1H, t), 7,25–7,28 (2H, m), 7,37–7,43 (2H, m), 7,55 (1H, t), 7,61 (2H, d), 7,87 (2H, d), 8,22 (1H, dd), 8,35 (1H, d).

Beispiel 24

40

1-Chlor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 22)

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,20 g) in CCl_4 (10,0 ml) wurden N-Chlorsuccimid (0,08 g) und α,α' -Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,10 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde, Fp. 140–142 °C.

45 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 3,09$ (3H, s), 7,14–7,38 (7H, m), 7,58 (2H, d), 7,65 (1H, t), 7,89 (2H, d), 8,29 (1H, d), 8,52 (1H, d).

Beispiel 25

50

1-Brom-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 23)

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,43 g) in CCl_4 (20,0 ml) wurden N-Bromsuccimid (0,23 g) und α,α' -Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur abgekühlt und wurde gefiltert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,52 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 172–173°C.

55 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\delta = 3,10$ (3H, s), 7,17–7,37 (7H, m), 7,56 (2H, d), 7,67 (1H, t), 7,89 (2H, d), 8,29 (1H, d), 8,53 (1H, d).

Beispiel 26

60

1-Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 24)

Zu einer Lösung aus Methyl-1-brom-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (0,20 g) in Toluol (10,0 ml) wurden Methylborsäure (0,13 g), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0) (0,05 g) und 2 M wäßriges Na_2CO_3 (0,9 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,15 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 165–167°C.

DE 197 53 463 A 1

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,03 (3H, s), 7,12–7,39 (14H, m), 7,59 (1H, t), 7,66 (2H, d), 8,35 (2H, d).

Beispiel 27

Die in Tabelle 2 angegebene Verbindung 25 wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 26 hergestellt.

5

Beispiel 28

1-Acetyl-2-(4-methylsulfonylmethyl)-3-phenylazulen (Verbindung 26)

10

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,13 g) in CH₂Cl₂ (10,0 ml) wurde wasserfreies AlCl₃ (0,07 g) bei 0°C gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Dann wurde Acetylchlorid (0,04 ml) bei der gleichen Temperatur zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 8 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser, gesättigter wässriger NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 10 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,12 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 138–139°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,10 (3H, s), 3,09 (3H, s), 7,14 (2H, dd), 7,13–7,35 (8H, m), 7,42 (1H, t), 7,47 (2H, d), 7,59 (1H, t), 7,82 (1H, t), 7,89 (2H, d), 8,39 (1H, d), 9,42 (1H, d).

20

Beispiel 29

4-(1-Phenylazulen-2-yl)phenylsulfonamid

(Verbindung 27)

25

(a) Methyl-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)azulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-2-chlorazulen-1-carboxylat (0,50 g) in Toluol (20,0 ml) wurden 4-t-Butylaminosulfonylphenylborsäure (0,87 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,12 g) und 2 M wässrige Na₂CO₃ (4,5 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 16 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (CHCl₃/EtOAc, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (1,13 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 169–170°C.

30

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,29 (9H, s), 3,74 (3H, s), 4,57 (1H, bs), 7,34 (1H, s), 7,49 (1H, t), 7,60 (1H, t), 7,65 (2H, d), 7,82 (1H, t), 7,95 (2H, d), 7,45 (1H, d), 9,52 (1H, d).

35

(b) Methyl-3-brom-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)azulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus 2-(4-t-Butylaminosulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,50 g) in CCl₄ (20,0 ml) wurden N-Bromsuccinimid (0,25 g) und α,α'-Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,56 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 171–172°C.

40

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,30 (9H, s), 3,62 (3H, s), 4,59 (1H, bs), 7,53 (2H, d), 7,63 (1H, t), 7,66 (1H, t), 7,91 (1H, t), 7,99 (2H, d), 8,64 (1H, d), 9,52 (1H, d).

45

(c) Methyl-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-3-brom-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)azulen-1-carboxylat (0,56 g) in Toluol (10,0 ml) wurden Phenylborsäure (0,34 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,07 g) und 2 M wässriges Na₂CO₃ (2,3 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,47 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 76–77°C.

50

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,21 (9H, s), 3,66 (3H, s), 4,44 (1H, bs), 7,11–7,28 (5H, m), 7,31 (2H, d), 7,42 (1H, t), 7,56 (1H, t), 7,78 (2H, d), 7,82 (1H, t), 8,42 (1H, d), 9,62 (1H, d).

55

(d) 4-(1-Phenylazulen-2-yl)phenylsulfonamid (Verbindung 27):

Ein Gemisch aus Methyl-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,46 g) und 100%iger Phosphorsäure (12,0 ml) wurde erhitzt und bei 110°C 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (CHCl₃/Aceton, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,25 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde, Fp. 188–189°C.

60

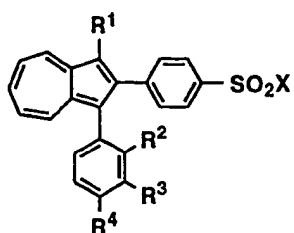
¹H NMR (CDCl₃): δ = 4,80 (2H, bs), 7,15 (1H, t), 7,20 (1H, t), 7,30–7,44 (5H, m), 7,54–7,62 (2H, s+t), 7,56 (2H, d), 7,82 (2H, d), 8,27 (1H, d), 8,38 (1H, d).

Beispiel 30 bis 38

65

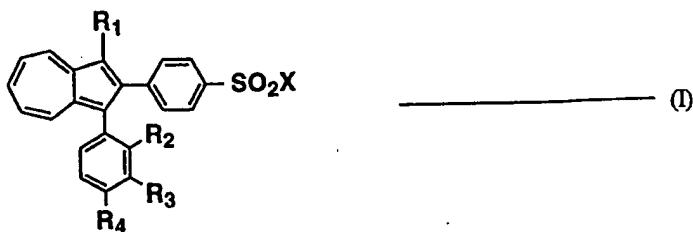
Die angegebenen Verbindungen 28 bis 35 und 39 in Tabelle 2 wurden gemäß dem Verfahren von Beispiel 29 hergestellt.

[Tabelle 2]



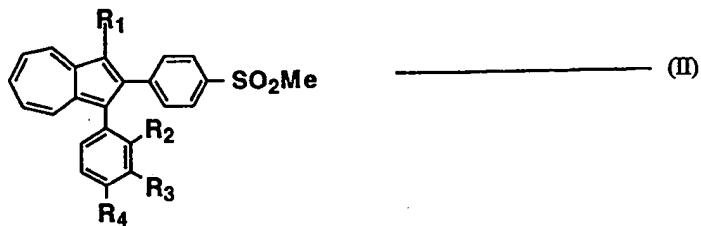
	Verbindungen	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Schmelzpunkt (°C)
15	1	H	H	H	H	Me	164-165
	2	H	Cl	H	H	Me	175-176
	3	H	H	Cl	H	Me	155-156
	4	H	H	H	Cl	Me	187-188
20	5	H	H	F	H	Me	140-141
	6	H	H	H	F	Me	151-152
	7	H	H	Me	H	Me	146-147
	8	H	H	H	Me	Me	178-179
25	9	H	H	OMe	H	Me	188-189
	10	H	H	H	OMe	Me	180-181
	11	H	H	Cl	F	Me	188-189
	12	H	H	Cl	Me	Me	197-199
30	13	H	H	Cl	OMe	Me	204-205
	14	H	H	F	OMe	Me	191-192
	15	COOMe	H	H	H	Me	112-113
	16	COOH	H	H	H	Me	168-169
35	17	COOH	H	Cl	H	Me	190-192
	18	COOH	H	Cl	Me	Me	203-205
	19	COOH	H	Cl	OMe	Me	231-232
	20	COOH	H	F	OMe	Me	215-216
40	21	F	H	H	H	Me	120-122
	22	Cl	H	H	H	Me	140-142
	23	Br	H	H	H	Me	172-173
	24	Me	H	H	H	Me	122-123
45	25	Ph	H	H	H	Me	165-167
	26	COMe	H	H	H	Me	138-139
	27	H	H	H	H	NH ₂	188-189
	28	H	H	F	H	NH ₂	166-167
50	29	H	H	Cl	H	NH ₂	168-169
	30	H	H	Me	H	NH ₂	181-182
	31	H	H	MeO	H	NH ₂	172-173
	32	H	H	Cl	F	NH ₂	118-119
55	33	H	H	Cl	Me	NH ₂	117-119
	34	H	H	Cl	OMe	NH ₂	222-223
	35	H	H	F	OMe	NH ₂	102-103
	36	COOH	H	Cl	OMe	NH ₂	231-232
60	37	CH ₂ COOH	H	H	H	Me	130-132
	38	H	H	OMe	OMe	Me	183-184
	39	H	H	OMe	OMe	NH ₂	222-223

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I):



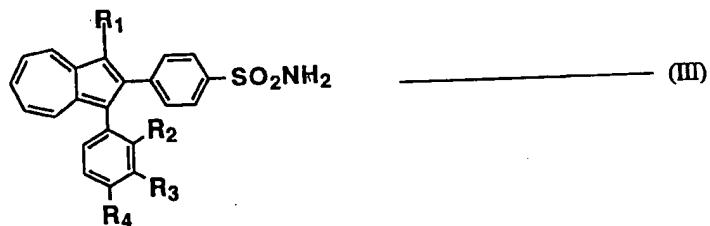
worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Niedrigalkanoylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

2. Verbindung der allgemeinen Formel (II):



worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Methoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten.

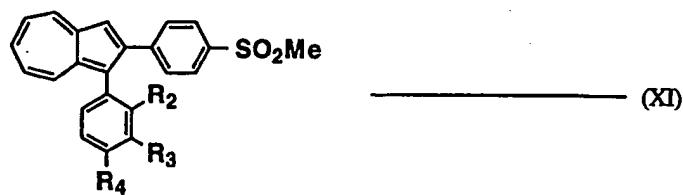
3. Verbindung der allgemeinen Formel (III):



worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Methoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten.

4. Pharmazeutische Zubereitung, die zur Behandlung von Entzündung, Schmerz und Fieber verwendet wird, die als aktiven Bestandteil eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 enthält.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI):



worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



mit einer Verbindung der Formel (V):



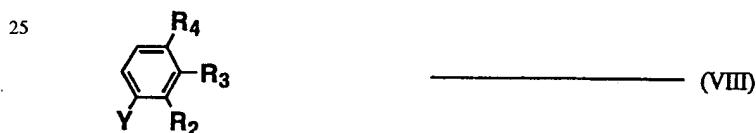
worin OTMS eine Trimethylsilyloxygruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI):



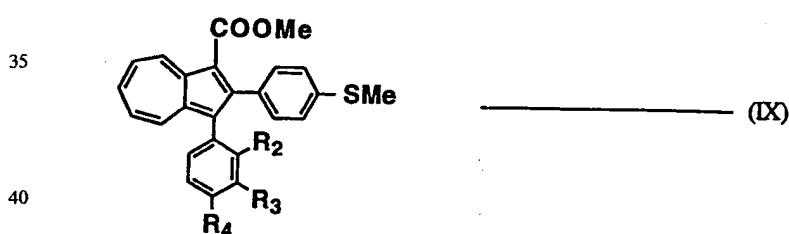
15 und Bromierung der Verbindung der Formel (VI) unter Bildung einer Verbindung der Formel (VII):



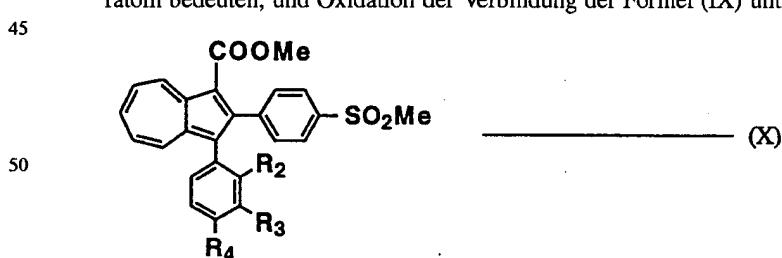
und Umsetzung der Verbindung der Formel (VII) mit einer Verbindung der Formel (VIII):



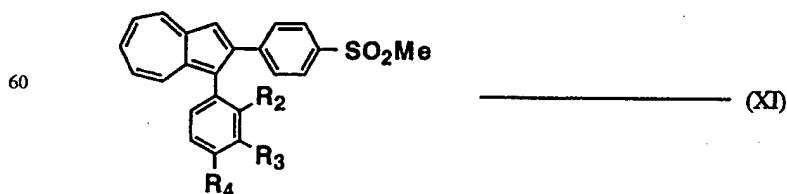
30 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, Y B(OH)₂ oder SnMe₃ bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX):



40 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, und Oxidation der Verbindung der Formel (IX) unter Bildung einer Verbindung der Formel (X):

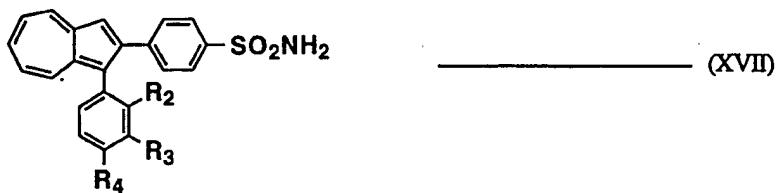


55 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, Demethoxycarbonylierung der Verbindung (X) unter Bildung einer Verbindung der Formel (XI):

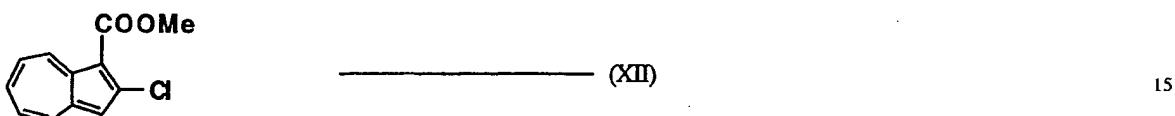


65 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten.

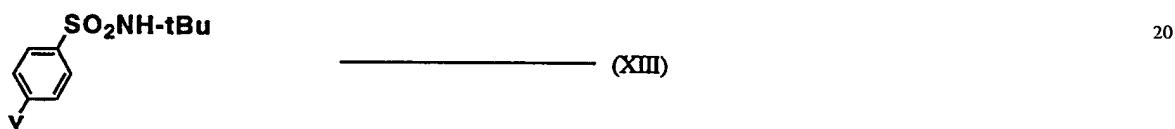
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVII):



worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII): 10



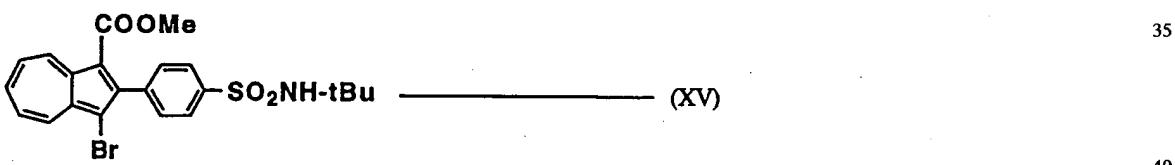
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIII):



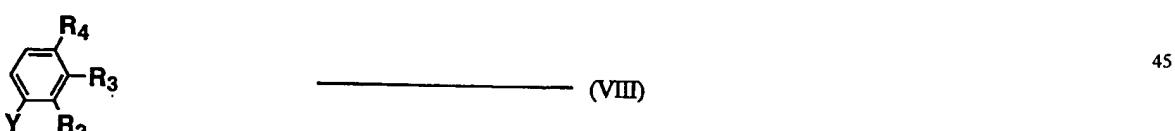
worin Y B(OH)₂ oder SnMe₃ bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV): 25



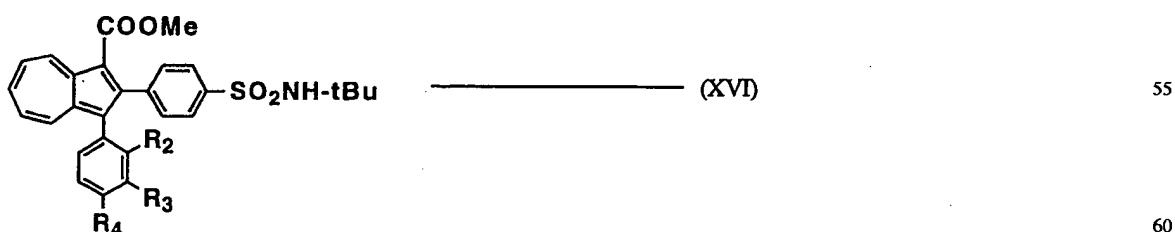
und Bromierung der Verbindung der Formel (XIV) unter Bildung einer Verbindung der Formel (XV):



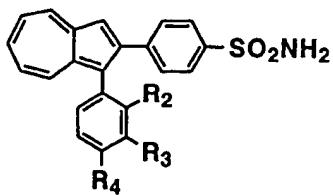
und Umsetzung der Verbindung der Formel (XV) mit einer Verbindung der Formel (VIII):



worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, Y B(OH)₂ oder SnMe₃ bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI): 50



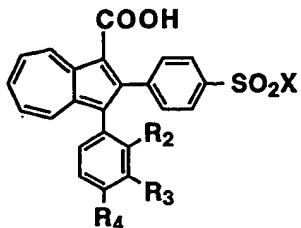
worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, Demethoxycarbonylierung und De-t-butylierung der Verbindung (XVI) unter Bildung der Verbindung der Formel (XVII):



(XVII)

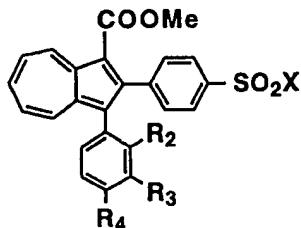
10 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIX):



(XIX)

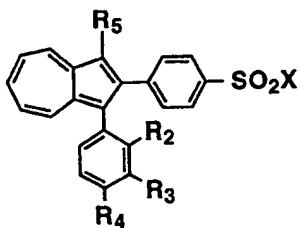
20 25 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVIII):



(XVIII)

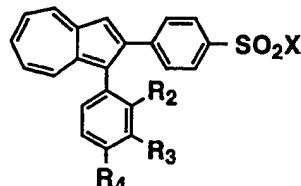
35 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder Aminogruppe bedeutet.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XX):



(XX)

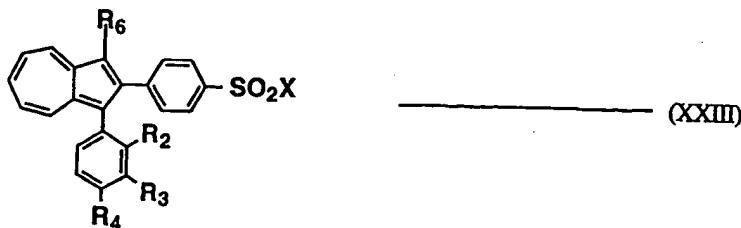
45 50 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, R₅ ein Fluoratom, ein Chloratom oder ein Bromatom bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Halogenierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):



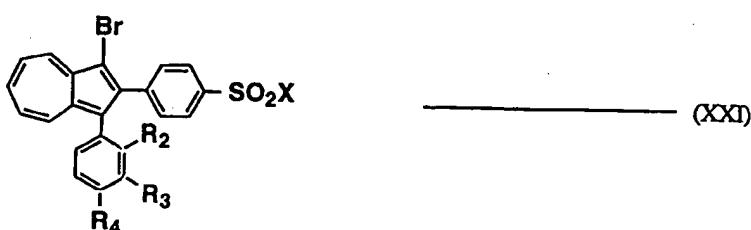
(I)

60 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIII):



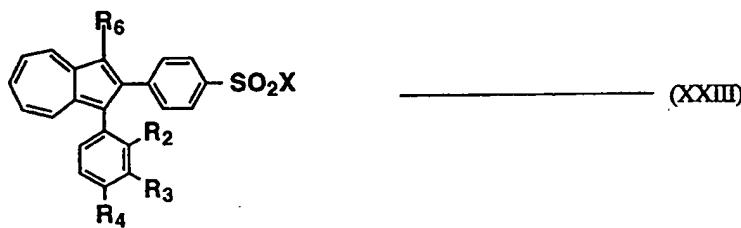
worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, R₆ eine Methylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXI):



worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXII):

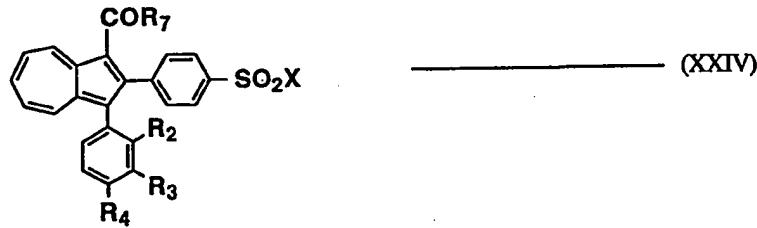
R₆-B(OH)₂ (XXII)

worin R₆ eine Methylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIII):



worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, R₆ eine Methylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

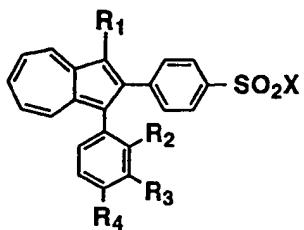
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV):



worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, R₇ eine Methylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Durchführung einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):

60

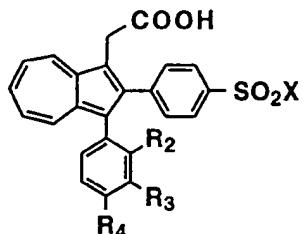
65



10 (I)

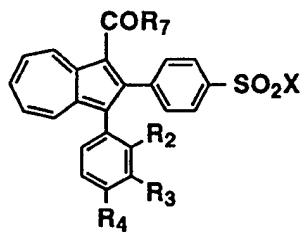
worin R₁ ein Wasserstoffatom, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXV):



20 (XXV)

25 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV) in Thiomorpholid durch Willgerodt-Kindler-Reaktion und dann Hydrolyse des Thiomorpholids:



35 (XXIV)

40 worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, R₇ eine Methylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

45

50

55

60

65